



**DEUTSCHES
PATENT- UND
MARKENAMT**



**Offenlegungsschrift
DE 198 51 126 A 1**

**Int. Cl. 7:
A 61 K 31/445**

(21) Aktenzeichen: 198 51 126.4
(22) Anmeldetag: 6. 11. 1998
(43) Offenlegungstag: 11. 5. 2000

**RECEIVED
NOV 21 2002
TECH CENTER 1600/2900**

DE 198 51 126 A 1

(71) Anmelder:
Boehringer Ingelheim Pharma KG, 55218
Ingelheim, DE

(72) Erfinder:
Wienrich, Marion, Dr., 64331 Weiterstadt, DE;
Gaida, Wolfram, Dr., 55218 Ingelheim, DE; Ensinger,
Helmut, Dr., 55218 Ingelheim, DE

Die folgenden Angaben sind den vom Anmelder eingereichten Unterlagen entnommen

- (54)** Verwendung von Talsaclidin zur Behandlung der Schizophrenie
(57) Die vorliegende Erfindung betrifft die Verwendung von
Talsaclidin zur Behandlung der Schizophrenie.

DE 198 51 126 A 1

Beschreibung

Die vorliegende Erfindung betrifft die neue Verwendung des Wirkstoffs Talsaclidin (WAL 2014) zur Behandlung der Schizophrenie. Der Wirkstoff selbst - wie auch seine Herstellung - sind aus der Deutschen Offenlegungsschrift 38 39 385 bekannt. In dieser Publikation wird offenbart, daß Talsaclidin(e) in Bindungsstudien Affinitäten zu muskarinen Rezeptoren sowie muskarin-agonistische GTP-Shifts (GTP = Guanosintriphosphat) zeigt.

In pharmakologischen Testmodellen konnte in vitro und in vivo eine cholinomimetische Wirkung nachgewiesen werden. So belegen diese Testmodelle, daß Talsaclidin {worunter im Sinne der vorliegenden Erfindung 3-(2-Propinyloxy)-1-azabicyclo[2.2.2]octan sowie die pharmakologisch verträglichen Salze - insbesondere das Fumarat - verstanden werden} in einer Dosis von 3 mg/kg i.v. im Elektroenzephalogramm des wachen Kaninchens eine für Cholinomimetika typische Arousal-Reaktion zeigt.

Als muskariner Agonist ist Talsaclidin somit zur Behandlung von Krankheiten des cholinergen Systems geeignet.

Aus dem Stand der Technik ist insbesondere bekannt, daß WAL 2014 zur Behandlung der folgenden Krankheiten geeignet ist: Morbus Alzheimer, senile Demenz, kognitive Störungen. Ferner wird der Wirkstoff im Stand der Technik zur Verbesserung der Gedächtnisleistung vorgeschlagen.

In einer Vielzahl von Studien konnten diese sehr vorteilhaften Eigenschaften des Talsaclidins nachgewiesen bzw. verifiziert werden [H. A. Ensinger et al.: "WAL 2014 - A Muscarinic Agonist with Peripheral Neuron-Stimulating Properties, Life Sciences" 52 (1993) 473; H. A. Ensinger: "WAL 2014 FU: A Preferentially Neuron Activating Muscarinic Agonist for the Treatment of Alzheimer's Disease", Drug Development Research 40 (1997) 144]. Weitere Studien lieferten ferner einen Beweis für das sehr vorteilhafte Nebenwirkungsprofil dieses Wirkstoffs [W. A. Adamus: "Phase I Clinical Trials with WAL 2014, a New Muscarinic Agonist for the Treatment of Alzheimer's Disease", Life Sciences 56 (1995) 883].

Überraschenderweise wurde nun gefunden, daß Talsaclidin auch ein erfolgversprechender Wirkstoff zur Behandlung der Schizophrenie ist. Dies wird insbesondere durch die nachfolgenden experimentellen Befunde belegt:

Aktivierung des humanen muskarinen m4-Rezeptors

Hinweise für die antipsychotische Wirkung des Talsaclidins liefert die Aktivierung des humanen muskarinen m4-Rezeptors, der in CHO-Zellen exprimiert wird. Die Methode zur Bestimmung dieser Aktivierung basiert auf der Messung des Protonenausflusses (mittels Cytosensor) und ist im Stand der Technik für die Rezeptorsubtypen hm1-hm3 beschrieben [H. Ensinger et al., Drug Development Research 40 (1997) 144]. Die dort beschriebene Methode kann in analoger Weise auf den hm4-Rezeptor übertragen werden.

Die experimentellen Daten belegen, daß Talsaclidin den Protonenausfluß um bis zu 29.6% (bezogen auf die Basis-Aktivität-Linie bei 30 µmol/l mit einem EC₅₀ von 4.98 µmol/l (n = 4)) steigert.

Straf-Vermeiden durch aktives Reagieren auf ein Warnsignal (Active discriminated Avoidance): Validierter präklinischer Versuch für Hinweise auf antipsychotische Wirkeigenschaften

Ratten erhalten in einer durch Außenkammer schalliso-

lierten Skinnerbox täglich 30 aufeinanderfolgende Aufgaben zur aktiven Strafvermeidung: Nach jeweils 15 sec Wartezeit kündigt ein Signallicht an, daß nach 10 weiteren sec elektrische Strafreize über das Bodengitter erfolgen, sofern nicht vorher die Reaktionstaste in der Kammer gedrückt wird (Vermeidhandlung, Avoidance-Response). Auch der Strafreiz kann noch durch Hebeldrücken abgestellt werden (Ausweichhandlung, Escape-Response). Nach jedem Hebeldruck in Warn- oder Straf-Phase sowie nach 10 sec Strafreizdauer ohne Tastendruck wird die nächste Aufgabe gestartet.

Die empfindlichere Hemmung der Avoidance-Handlungen im Vergleich zu den Escape-Handlungen in dieser Versuchsanordnung charakterisiert Neuroleptika. [Literatur: J. Arnt: Pharmacological specificity of conditioned avoidance response inhibition on rats. Inhibition by neuroleptics and correlation to dopamine receptor blockade, Acta Pharmacol. Toxicol 51, 321-329 (1982); P. B. Dobrin und R. L. Rhyne: Effects of chlorpromazine on two types of Conditioned avoidance behavior, Arch. int. Pharmacodyn. 1978 (1969) 351-356; E. Lehr: Testing antipsychotic drug effects with operant behavioral techniques in: Handbook of experimental pharmacology (G. Stille, W. Hoffmeister eds.) Vol. 55/1, pp 89-95. Springer: Heidelberg, New York 1980; S. O. Ögren und T. Archer: Effects of typical and atypical antipsychotic drugs on two-way active avoidance Relationship to DA receptor blocking profile, Psychopharmacol. 114, 383-391 (1994)].

Hinweise auf mögliche antipsychotische Wirkeigenschaften von Talsaclidin im Vergleich zu Clozapin im Active-Avoidance-Versuch

In einem präklinischen Versuch (Discriminated-Active-Avoidance-Test mit Ratten), der sich als besonders zuverlässig in der Vorhersage möglicher antipsychotischer Wirkeigenschaften herausgestellt hat, zeigte Talsaclidin das für Neuroleptika typische Wirkungsbild: So wie das Referenz-Antipsychoticum Clozapin hemmte es die Vermeidhandlungen, ohne die Escape-Handlungen zu senken. Dies kann als Hinweise auf mögliche antipsychotische Wirkeigenschaften von Talsaclidin gedeutet werden.

Erläuterungen zu den Figuren

Fig. 1 und Fig. 2 geben die oben beschriebenen Effekte von WAL 2014 FU (FU = Fumarat) und Clozapin(e) im sog. Active Avoidance Experiment wieder. Die Werte wurden nach der Gabe von jeweils 10 mg WAL 2014 FU (Talsaclidin) und Clozapin erhalten.

Zubereitungsformen

Die Herstellung der verschiedenen Darreichungsformen ist aus dem Stand der Technik bekannt und erfolgt, gegebenenfalls unter Verwendung der für die einzelnen Darreichungsformen üblichen und geeigneten pharmazeutischen Hilfsstoffe, auf an sich aus dem Stand der Technik ebenfalls bekannte Art und Weise - z. B. durch Tablettieren, Dragieren, Verkapselung des Extraktes oder Herstellen einer Lösung davon.

So weist die eine pharmazeutische Zubereitung in Form einer Tablette einen Gehalt an Talsaclidin in einem Anteil von 0,1 bis 125 mg, vorzugsweise 0,25 bis 50 mg und vorzugsweise bevorzugt 0,5 bis 10 mg auf.

Die Konzentration des Wirkstoffs ist innerhalb der jeweilig gewünschten Formulierung des Arzneimittels in weiten Grenzen variierbar - bevorzugt werden Konzentrationen

eingestellt, die mindestens 0,25 mg Talsaclidin enthalten. In der Regel enthält die Arzneiform 0,5 bis 60 Gew.-%, vorzugsweise 0,5 bis 10 Gew.-% und besonders bevorzugt 1,5 bis 4 Gew.-% der Wirksubstanz - bezogen auf die Gesamtmasse.

Daneben kann der Wirkstoff in flüssiger Form - wie z. B. in Gestalt von Tropfen oder in Form einer Injektionslösung verabreicht werden. Die Herstellung derartiger Injektionslösungen ist aus dem vorgenannten Stand der Technik, auf den hiermit inhaltlich Bezug genommen wird - bekannt.

Weiterhin ist es möglich - sofern gewünscht -, den Wirkstoff in Form Suppositorien oder auf dem Wege der Inhalation zu verabreichen. Für beide Darreichungsformen werden nachfolgende Zubereitungen beispielhaft vorgeschlagen:

Suppositorien

Zusammensetzung

Wirkstoff gemäß der Erfindung	100 Gew.-Teile	
Laktose, gepulvert	45 Gew.-Teile	20
Kakao-Butter	1555 Gew.-Teile	

Die Bestandteile werden in üblicher Weise zu Suppositorien von 1,7 g Gewicht verarbeitet.

Inhalationspulver

Mikronisiertes Wirkstoffpulver (Verbindung der Formel I; Teilchengröße ca. 0,5 bis 7 μm) werden in einer Menge von 5 mg gegebenenfalls unter Zusatz mikronisierter Laktose in Hartgelatine kapseln abgefüllt. Das Pulver wird aus üblichen Inhalationsgeräten, z. B. gemäß der Deutsche Offenlegungsschrift 33 45 722, auf die hiermit inhaltlich Bezug genommen wird, inhaliert.

Patentansprüche

Verwendung von Talsaclidin in Form der freien Base sowie der pharmakologisch verträglichen Salze zur Herstellung eines Medikaments zur Behandlung der Schizophrenie.

Hierzu 1 Seite(n) Zeichnungen

Effekte von WAL 2014-FU in Vergleich zu Clozapine im Active Avoidance Experiment

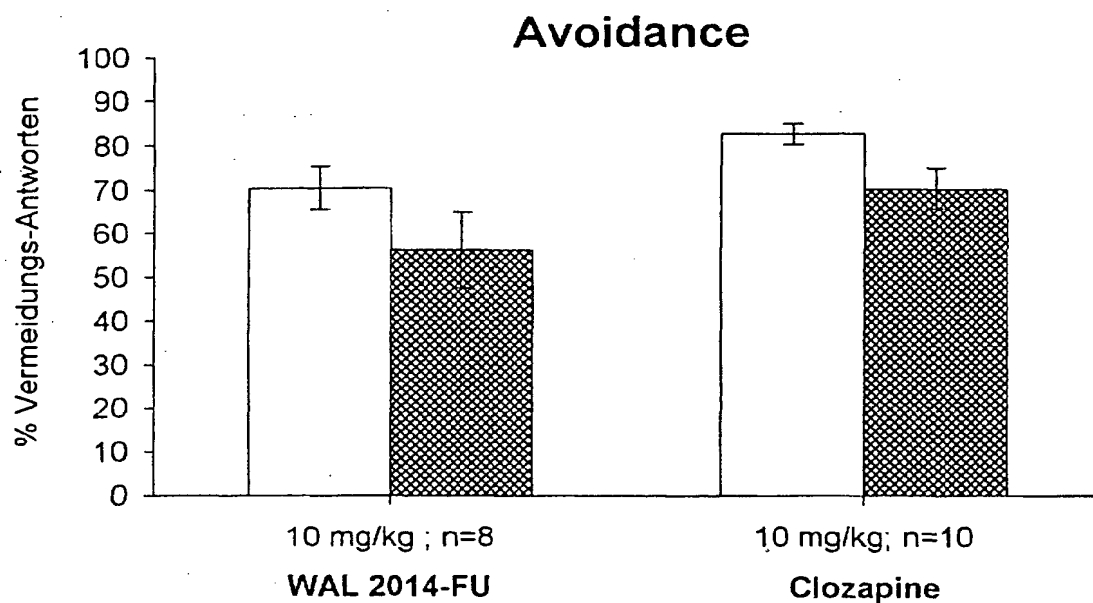


Fig. 1

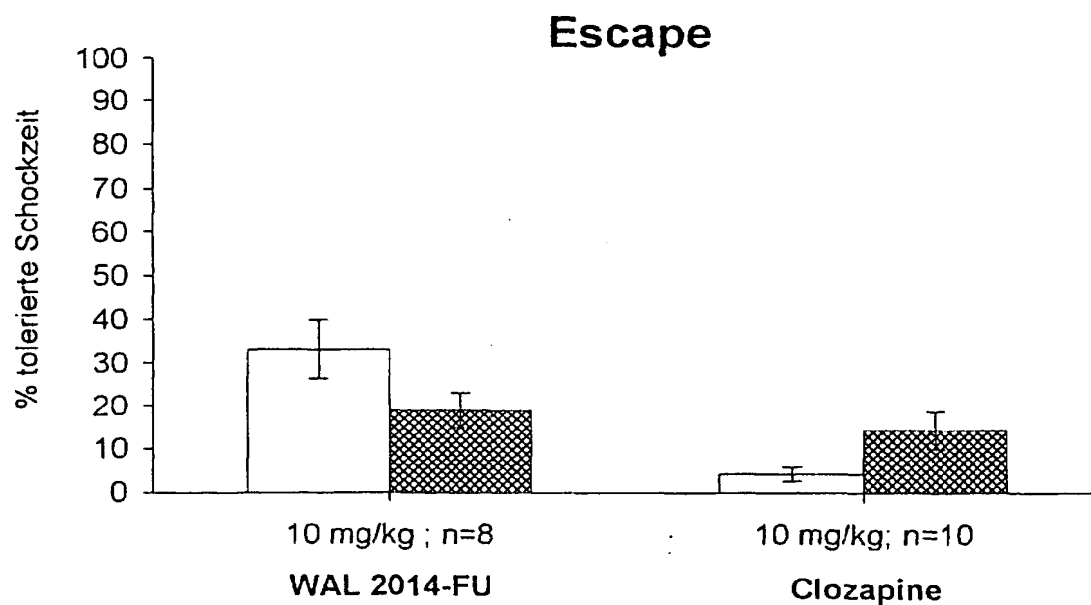


Fig. 2

